

Rocca



Asia meridionale
una polveriera

elezioni
e adesso?

spese militari
il rapporto Miley

biotecnologie
evoCas9
la scoperta
del secolo

'68
le ragazze
del ciclostile

specie umana
estinguersi o
evolversi?

il prete
ieri oggi domani
dibattito

la fabbrica di disoccupati

SOMMARIO

15 marzo
2018

06

4	Ci scrivono i lettori	45	Vincenzo Andraous Terra di nessuno La sicurezza non è uno slogan
6	Anna Portoghese Primi Piani Attualità	46	Giannino Piana Etica Le «false notizie» minacciano la politica
10	Giovanni Sabato Notizie dalla scienza	49	Lidia Maggi Spezzare le catene Inizia lo scontro
11	Vignette Il meglio della quindicina	50	Carlo Molari Teologia Risurrezione, la sfida di P. Lenaers
13	Maurizio Salvi Asia meridionale Una polveriera	52	Giuseppe Moscati Maestri del nostro tempo Manuel Cruz Se è l'amore a rendere possibile il pensiero
15	Tonio Dell'Olio Camineiro Entro le mura domestiche	54	Ilenia Beatrice Protopapa Nuova Antologia Geoff Dyer Fai qualsiasi cosa, ma non ridere!
16	Roberta Carlini Elezioni Un voto su cicatrici e ferite della crisi	56	Enrico Peyretti Fatti e segni Come i libri in piedi
19	Romolo Menighetti Oltre la cronaca Salvini quinto evangelista	57	Paolo Vecchi Cinema La forma dell'acqua
20	Ritanna Armeni '68 Le ragazze del ciclostile	58	Roberto Carusi Teatro Ancora l'operetta
22	Fiorella Farinelli Istruzione e lavoro La scuola fabbrica di disoccupati	58	Renzo Salvi Rf&Tv C'è posta per te
25	Oliviero Motta Terre di vetro Dal desiderio al progetto	59	Mariano Apa Arte Chiesa dei Bolognesi
26	Luciano Bertozzi Spese militari italiane Vecchie abitudini	59	Michele De Luca Fotografia Fulvio Roiter
28	Pietro Greco Biotecnologie evoCas9 la scoperta del secolo	60	Alberto Pellegrino Fotografia Matera di Lattuada-Patellani
31	Aldo Antonelli Il prete ieri oggi domani Da funzionario a testimone	60	Giovanni Ruggeri Siti Internet Acquisti? Sì, no, ma...
35	Marco Gallizioli Diario scolastico anno settimo La religione dello sport	61	Libri
38	Rosella De Leonibus I volti del disagio Da donna a donna	62	Carlo Timio Rocca Schede Organizzazioni in primo piano Ippc (Gruppo intergovernativo di esperti sul cambiamento climatico)
41	Stefano Cazzato Lezione spezzata Lettera aperta a genitori che...	63	Luigina Morsolin Fraternità Thailandia: tra i ▣▣▣▣ ▣▣▣ / popoli della montagna
42	Ugo Leone Specie umana Estinguersi o evolversi?		

BIOTECNOLOGIE

evoCas9 la scoperta del secolo

Pietro Greco

In questo inizio d'anno, Trento è diventata una piccola capitale della genetica umana. E non solo perché al Muse, il Museo delle Scienze progettato da Renzo Piano, diretto da Michele Langer e frequentato da centinaia di migliaia di visitatori, è stata inaugurata lo scorso 23 febbraio la mostra «Genoma umano: quello che ci rende unici». Una mostra interessante, non solo perché ben allestita ma anche e soprattutto perché ci offre dello studio del genoma umano una lettura insieme rigorosa e critica. Trento è diventata una piccola capitale della genetica anche perché è stata realizzata «una scoperta che avrà un impatto mondiale».

la tecnica più precisa al mondo di editing genetico

A pronunciare queste parole è l'autrice stessa della scoperta: Anna Cereseto, che dirige il Laboratorio di Virologia Molecolare del Cibio (Centro di Biologia Integrata) presso l'università, appunto, di Trento. La scoperta, o se volete l'invenzione, ha per nome una sigla enigmatica – evoCas9 – e tuttavia propone un contenuto davvero facile da capire: perché consente di tagliare, riparare e ricucire il Dna, «con una precisione assoluta». Ancora una volta le parole sono di Anna Cereseto.

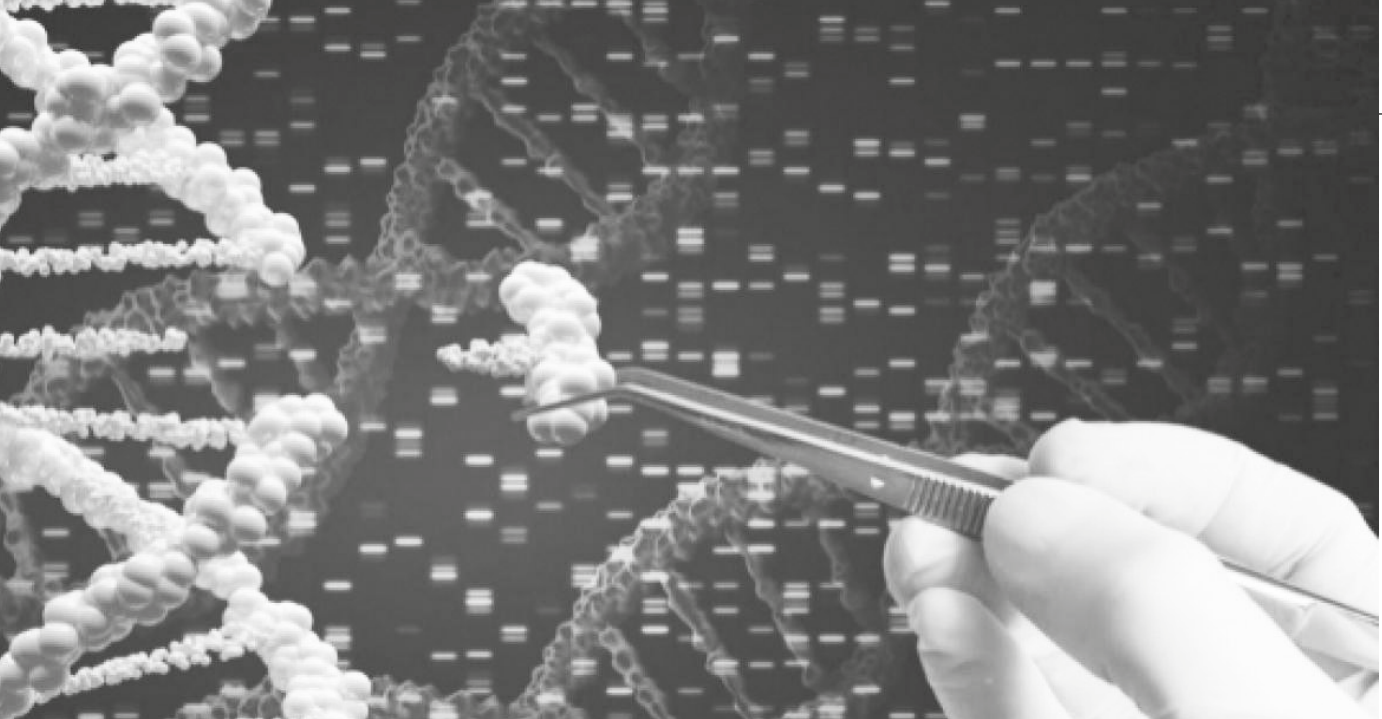
Per essere ancora più chiari: lì a Trento hanno messo a punto la tecnica più precisa al mondo di *editing genetico*. Di correzione del codice della vita. Anche umano. La scoperta – se verrà confermata – è tra le più importanti degli ultimi anni in campo

biologico. È stata resa pubblica a fine gennaio sulla rivista specializzata *Nature Biotechnology* e, in effetti, sta già avendo un'eco planetaria. Perché promette, in un tempo indeterminato ma forse non lontanissimo, di realizzare un passo gigantesco non solo nel campo biotecnologie applicate alle piante e agli animali, ma anche nella «terapia genica» e, dunque, annuncia la possibilità di guarire noi uomini da molte malattie causate da un tratto di Dna malato. Per avere un'idea di cosa stiamo parlando, basti ricordare che le sole malattie genetiche monofattoriali – cioè causate da un solo piccolo tratto di Dna «malato» – sono, a quanto ne sappiamo, almeno 5.000. Alcune rarissime. Molte letali.

correzione del codice genetico

Ma, prima di spiegare almeno per sommi capi cosa Anna Cereseto, alla testa di tre diverse équipe del Cibio, ha realizzato a Trento occorre richiamare alla memoria un altro acronimo astruso, il Crispr (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats), di cui i lettori di *Rocca* (n. 23/2017) hanno già sentito parlare e dietro cui si cela una tecnica, scoperta di recente, meno di sei anni fa, nel 2012. Più che scoperta, la Crispr è stata copiata. Già, perché se esiste in natura, inventata dai batteri, da centinaia di milioni se non alcuni miliardi di anni, allo scopo di correggere, quando necessario, il Dna «sbagliato» a causa di un mal funzionamento del processo di replicazione o a causa di un agente esterno che lo rende «mutante».

La gran parte delle mutazioni sono «sbagliate», creano errori che si traducono in



danni per l'organismo. Ma talvolta possono apportare dei miglioramenti. La selezione naturale si incarica di bocciare le prime e promuovere le seconde.

Ma torniamo alla scoperta della Crispr. Nel 2012 alcuni biologi si accorsero della presenza di questo meccanismo nel Dna dei batteri e immediatamente pensarono alle straordinarie potenzialità che questo sistema di «correzione di errori» avrebbe potuto avere per gli organismi superiori, uomo compreso.

Furono due gruppi in contemporanea a effettuare la scoperta: quello di Jennifer Doudna, biochimica della University of California di Berkeley, che si è avvalsa della collaborazione di un'altra donna, Emmanuelle Charpentier; e quello di Feng Zhang, un americano di origine cinese del Massachusetts Institute of Technology (Mit) di Boston. Insomma, due gruppi appartenenti a due colossi della ricerca americana e mondiale.

Doudna e Zhang rivendicano ancora oggi a sé la primogenitura della scoperta. E, dunque, il diritto a brevettare. E poiché in gioco non c'è solo l'onore scientifico, ma anche un bel po' di quattrini, ecco che la vicenda è finita in tribunale. Dove ancora oggi si trascina irrisolta.

un'autentica rivoluzione

Ma lasciamo pure da parte le questioni giudiziarie e concentriamoci solo sui risvolti scientifici. Da questo punto di vista la scoperta di Jennifer Doudna e/o di Feng Zhang, è, come sostiene Anna Cereseto, «un'autentica rivoluzione». Perché, grazie ai geni Cas9, consente, per l'appunto, l'*edi-*

ting genetico. La correzione del codice genetico.

Il sistema «inventato» dai batteri è costituito da alcune file di mattoni (sequenze di basi, come dicono gli esperti) che si ripetono lungo la catena del Dna. A queste unità ripetitive sono associati dei geni, chiamati *Cas*, che posseggono tutte le informazioni per la biosintesi di enzimi a loro volta capaci di tagliare il Dna nel punto dove c'è la mutazione, eliminare la base o la sequenza di basi mutanti (il fattore alieno indesiderato) e sostituirle con quelle giuste.

Jennifer Doudna e Feng Zhang, forse in maniera indipendente l'una dall'altro, hanno messo a punto alcuni accorgimenti per trasformare il sistema Crispr/Cas9 dei batteri in una «forbice universale», in grado di «riscrivere» il Dna in ogni tipo di cellula: anche eucariote e, dunque, anche umane. Ma la tecnica Crispr/Cas9 di Doudna e/o Zhang non è rivoluzionaria solo per questo. È rivoluzionaria anche e soprattutto perché è molto efficace, semplice da applicare – lo possono fare praticamente tutti, o almeno tutti coloro che sanno un po' di genetica – e molto economica. Prova ne sia che in commercio già si trovano dei kit con un costo non superiore ai 200 dollari per l'editing genetico «fai da te» di lieviti e piante.

La Crispr/Cas9 però funziona nelle cellule di ogni organismo ed è stata usata a fini di ricerca e con successo non solo su lieviti e piante, ma anche su topi e cellule umane adulte.

E, tuttavia, c'è (c'era) ancora qualcosa da fare per praticare con sicurezza l'*editing genetico* sull'uomo e per curare molte delle sue malattie. La precisione della Crispr/

Cas9 è sì alta, ma non è assoluta.

A questo punto è diventato presto chiaro qual è l'obiettivo di chi studia la tecnica Crispr/Cas9 per applicarla all'uomo: aumentarne la precisione.

Tra questi gruppi, a partire dal 2015, c'è anche quello di Trento diretto da Anna Ceresato. «A Trento – sosteneva in un'intervista non molto tempo fa – stiamo testando un nuovo approccio dedicato in particolare alla cura della fibrosi cistica e dell'atrofia muscolare spinale, ma le possibili applicazioni della tecnica su altre malattie, in primis i tumori, sono numerose e interessanti».

Sono settimane calde, quelle d'inizio 2015. Il dibattito sulla Crispr/Cas9 si accende e raggiunge il «calor bianco». Entra in campo la questione bioetica.

E non solo perché alcuni accusano in maniera astratta Doudna, Zhang e tutti gli altri che studiano l'applicazione della nuova tecnica di volersi «sostituire a Dio», manipolando il codice della vita.

Ma anche e soprattutto perché il 16 marzo di quell'anno Junjiu Huang, un genetista cinese dell'università Sun Yat-sen di Guangzhou, annuncia di aver utilizzato la Crispr/Cas9 su embrioni umani allo scopo di verificare se può essere utilizzata come terapia genica. Junjiu Huang indica una malattia nota e diffusa: la beta-talassemia. Vogliamo sconfiggerla, sostiene lo scienziato cinese, in maniera definitiva con la terapia genica.

Ma Huang e i suoi hanno utilizzato 86 zigoti nel tentativo di eliminare o le mutazioni del gene Hbb che causano la malattia o l'intero gene mutante. I numeri parlano chiaro. Degli 86 zigoti cui è stato iniettato il Crispr/Cas9, dopo 48 ore (il tempo necessario perché il sistema tagli e riscriva il Dna «sbagliato») solo 71 sono sopravvissuti. Di questi 54 sono testati geneticamente, rilevando che solo 28 (meno del 35% del totale iniziale) sono stati correttamente «riscritti». Un numero accettabile in laboratorio, ma molto lontano da quel 100% di cui c'è bisogno, riconosce lo stesso Huang, perché il Crispr/Cas9 diventi uno strumento da utilizzare nella clinica medica.

come evitare gli errori del taglia e cuci

Nel marzo del 2015, dunque, mentre a Trento Anna e i suoi si mettono al lavoro, quale sia il problema è evidente a tutti: come migliorare la precisione della tecnica fino a renderla assoluta?

Il gruppo italiano inizia a lavorare alla soluzione di questo problema con il lievito

come organismo modello. Le strategie ipotizzate per cercare di ridurre la frequenza degli errori del «taglia e cuci» sono tre: 1) affinare le modalità con cui il sistema Crispr è iniettato nelle cellule, stando attenti a che resti nell'ambiente cellulare solo il tempo strettamente necessario per «tagliare e cucire» nel luogo e nel modo desiderati; 2) far sì che il sistema Crispr punti direttamente al punto giusto (a Trento individuano una sorta di molecola pilota di Rna; 3) rendere più intelligenti le forbici, vale a dire i geni Cas, in modo che taglino con assoluta precisione e rapidità lì e solo lì dove devono farlo. Anche in questo caso la creatività trentina ha successo: piccole modifiche alle forbici microscopiche le rendono di gran lunga più precise.

la selezione naturale forbice intelligente

Eccoci dunque alla grande intuizione di Anna Ceresato per scoprire quel è il modo migliore per rendere più efficaci le forbici. Basta lasciar lavorare la selezione naturale di darwiniana memoria. In pratica Ceresato e i suoi collaboratori fanno in modo che il sistema Cas possa evolvere, mutando continuamente in provetta. Poi, di volta in volta, selezionano le nuove varianti più efficienti.

La selezione è facile (si fa per dire) da operare, la si vede. Le cellule di lievito che subiscono i «tagli giusti e le giuste ricuciture», infatti, si colorano di rosso, mentre quelle dove l'operazione è sbagliata diventano bianche. Basta, dunque, selezionare il sistema Cas9 – anzi evoCas9, il Cas 9 evolutivo – presente nelle cellule rosse. Alla fine del processo di selezione naturale, le varianti evoCas9 selezionate presentano un tasso di errore del 99% inferiore a quelli di tutti gli altri sistemi finora utilizzati.

«Sì, abbiamo fatto compiere un grande passo avanti all'editing genetico», dichiara soddisfatta Anna Ceresato.

La domanda è d'obbligo: la tecnica diventerà presto uno strumento di pratica clinica? «È meglio non fare previsioni – risponde la ricercatrice –, perché la ricerca spesso presenta imprevisti. Tuttavia confido che non passeranno molti anni prima che ecoCas9 e le sue successive evoluzioni saranno utilizzate per guarire le persone».

Una prudenza che è obbligata. Troppo spesso, come ricorda la mostra sul genoma umano del Muse, le promesse sono state disattese. Non bisogna suscitare false speranze. Ma non bisogna neppure evitare di coltivarle, le speranze.

dello stesso Autore



pp. 124 - € 15,00

(vedi Indice in RoccaLibri
www.rocca.cittadella.org)

per i lettori di Rocca
€ 10,00 anziché € 15,00
spedizione compresa

richiedere a
Rocca - Cittadella
06081 Assisi
e-mail
rocca.abb@cittadella.org